

MANAGEMENTUL PORTAJELOR BACTERIENE IDENTIFICATE LA PACIENȚII PEDIATRICI CU AFECȚIUNI ONCO-HEMATOLOGICE CE AU EFECTUAT TRANSPLANT DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE

Ionuț Vlad ȘERBĂNICĂ¹, Matei COLIȚĂ¹, Ramona IOAN², Andra MARCU^{1,2}, Elisa BUȘESCU², Cristina JERCAN^{1,2}, Ana BICĂ^{1,2}, Petruța LAZĂR², Letiția RADU^{1,2}, Ana Maria Marcu^{1,2}, Delia Codruța Popa, Otilia Niculiță¹, Cristina Negulescu², Constantin ARION, Andrei COLIȚĂ^{1,3}, Anca COLIȚĂ, Andreea Nicoleta ȘERBĂNICĂ

1 UMF „Carol Davila”, București, România

2 Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic Fundeni, București, România

3 Spitalul Colțea, București, România

Autor de corespondență:

Ana Maria Marcu

E-mail: maria_marcu7@yahoo.com

INTRODUCERE

Abordarea curentă, generată de adaptarea continuă a protocoalelor de diagnostic, tratament și monitorizare, a afecțiunilor onco-hematologice pediatrice a condus la creșterea supraviețuirii, chiar 85% la 5 ani, și la terapii individualizate cu scăderea toxicității și fără afectarea ratei de remisiune [1-3]. În ciuda acestor strategii de management continuu adaptate, un procent important de pacienți cu afecțiuni hemato-oncologice prezintă boală cu formă cu risc crescut de recădere sau prezintă recădere/ boală refractară, ceea ce impune transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) ca atitudine terapeutică. Mortalitatea crescută generată de infecții (infection related mortality), cauză importantă de mortalitate (non-relapse mortality) la această categorie particulară de pacienți pediatrice imunodeprimați cu cancer ce efectuează TCSH, a condus la necesitatea particularizării screening-ului bacterian [4-6]. Monitorizarea strictă cu identificarea portajelor bacteriene digestive, sursă importantă de translocare bacteriană la pacientul pediatric imudeprimat, impune atitudine terapeutică adaptată de decontaminare, cu scopul scăderii riscului complicațiilor locale și/sau sistemice acute sau cronice cu impact direct asupra creșterii supraviețuirii acestor pacienți [7]. Disbioza, reprezentată de modificările calitative și cantitative ale florei saprofite de la nivelul tractului digestiv, modificări generate de stresul afecțiunilor onco-hematologice, de aplicarea tratamentului complex ce impune multiple regimuri de chimioterapie citotoxică și antibioterapie profilactică, stă la baza complicațiilor imune și infecțioase de la nivelul tubului digestiv [8]. Dintre complicațiile frecvente, generate de alterarea microbiomului întregului ax digestiv, de la cavitatea bucală până la anus, menționăm: mucozită cu afectarea integrității întregului aparat dentoalveolar, gastrită, tiflită, colită, rectocolită sau boala grefă

Abordarea curentă paraclinică complexă a afecțiunilor onco-hematologice pediatrice a condus la creșterea supraviețuirii acestor pacienți. Complicațiile acute sau cronice, infecțioase sau imune apărute la pacientul pediatric ce efectuează procedura de transplant de celule stem hematopoietice a generat măsuri sistematizate de screening bacterian și analiza calitativă și cantitativă a microbiomului digestiv cu scopul scăderii morbidității și mortalității acestor pacienți. Analiza microbiotei prin NGS (next generation sequencing) este o abordare de actualitate cu impact favorabil în adaptarea și individualizarea tratamentului la pacientul oncologic, dar cu implicații crescute ale resurselor umane și financiare. Identificarea portajelor bacteriene cu terapie adaptată aplicată scade riscul infecțios și caracterizează calitativ flora digestivă și disbioza. Modularea microbiomului stă la baza profilaxiei și tratamentului afecțiunilor întregului tub digestiv.

Cuvinte cheie: portaj, transplant celule stem hematopoietice, disbioză, screening, microbiotă intestinală, infecție, sepsis, mucozită

contra gazdă (GVHD) intestinală. Toate pot avea evoluție acută, siste-mică, gravă, cu creșterea morbidității și mortalității acestor pacienți [9]. De aceea, considerăm că analiza microbiotei intestinale, metodă paraclinică recent abordată, devine un deziderat în ceea ce privește profilaxia, screening-ul, tratamentul și chiar monitorizarea cancerului. Este de asemenea cunoscut că alterarea funcției și compoziției microbiotei intestinale produce inflamație cronică și scăderea imunității locale, cu declanșarea infecțiilor și a creșterii și proliferării celulare, cu modificarea metabolismului alimentelor și medicamentelor sau a altor funcții biochimice ale gazdei, cu impact asupra evoluției bolii, a tratamentului, a statusului nutrițional, cu agravarea stării pacientului și cu creșterea morbidității și mortalității [8]. Intervenția terapeutică pentru modularea disbiozei intestinale conduce la prevenția complicațiilor pe termen lung și scurt, cu scăderea consumului crescut de resurse financiare și materiale necesare tratării afecțiunilor onco-hematologice și cu creșterea supraviețuirii [10,11]. Lucrarea prezintă își propune analiza colonizărilor digestive, identificate prin tampon rectal, și evaluarea impactului acestora la pacienții pediatrici cu afecțiuni onco-hematologice ce au efectuat transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).

MATERIALE ȘI METODE

MS-a efectuat un studiu analitic, observațional, de cohortă, prospectiv, ce a inclus un lot de 15 pacienți pediatrici cu diagnostic hemato-oncologic ce au efectuat procedura de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) în perioada ianuarie – iulie 2023, în clinica de Pediatrie, Departamentul TCSH, din Institutul Clinic Fundeni, București.

S-au exclus pacienții pediatrici ce au fost internați în departamentul de transplant de celule stem hematopoietice pentru alte terapii (recoltare CSH, CAR-T etc).

Clinica de Pediatrie din Institutul Clinic Fundeni este clinică universitară în cadrul UMF

„Carol Davila”, astfel că toți pacienții internați sunt informați și își exprimă acordul scris semnând consimțământ informat de participare la studii și la tot ceea ce implică formele de învățământ universitar, cu respectarea drepturilor pacientului și a normele curente de etică medicală națională și europeană.

Portajele au fost identificate prin efectuarea tamponului rectal, procedură internă standardizată pacientului pediatric imunodeprimat, în cadrul clinicii Pediatrie din Institutul Clinic Fundeni.

S-a efectuat screening pentru depistarea portajelor bacteriene prin recoltarea a 4 probe: prima – la internare; a doua – la o săptămână, după decontaminare, în ziua TCSH; a treia probă în momentul în care pacientul era în aplazie severă sau prezenta alte complicații, de exemplu mucozită, sepsis ș.a. Ultima probă s-a recoltat înainte de externare.

Tratamentul antibiotic profilactic aplicat subiecților incluși în studiu este standardizat, conform procedurii interne din Clinica de Pediatrie din Institutul Clinic Fundeni, pentru procedura de TCSH și constă în mod uzual în administrarea de flourochinolone, sulfometoxazol/trimetoprim (pentru profilaxia Pneumocystis), antimicotic (fluconazol) și antiviral (aciclovir).

Analiza statistică s-a efectuat cu programele Excel și IBM SPSS Statistics 20; pentru asocierile statistice, s-a utilizat testul Chi-Square (Fisher's exact test).

SCOP

Identificarea portajelor bacteriene la copii cu afecțiuni onco-hematologice cu scopul atitudinii terapeutice adaptate pentru prevenirea complicațiilor în vederea creșterii supraviețuirii acestor pacienți.

OBIECTIVE

1. Analiza demografică a lotului
2. Analiza pacienților în funcție de tipul de diagnostic onco-hematologic
3. Analiza pacienților în funcție de tipul de procedură de TCSH
4. Analiza profilului terapeutic pretransplant de celule stem hematopoietice
5. Identificarea portajelor cu bacterii multidrog rezistente (BMR)
6. Evaluarea impactului portajelor asupra complicațiilor – acute/cornice

IPOTEZE DE LUCRU

Ipoteza principală: Identificarea tulpinilor prin tampon rectal la pacienții selectați reprezintă un pas în identificarea grupărilor taxonomice individuale, condiționat patogene, dar cu impact în prevenirea complicațiilor acute sistemice/locale la pacientul pediatric ce efectuează TCSH.

Ipoteza secundară: Tulpinile identificate prin tampon rectal sunt tulpini ce se selectează din propria flora bacteriană intestinală, care, în anumite condiții (alimentație, stres, antibioterapie, chimioterapie etc.), își modifică profilul și devin condiționat patogene, independent de contaminarea cu tulpini noi.

REZULTATE

1. Analiza demografică a lotului

Figura 1. Distribuția pacienților în funcție de mediul de proveniență

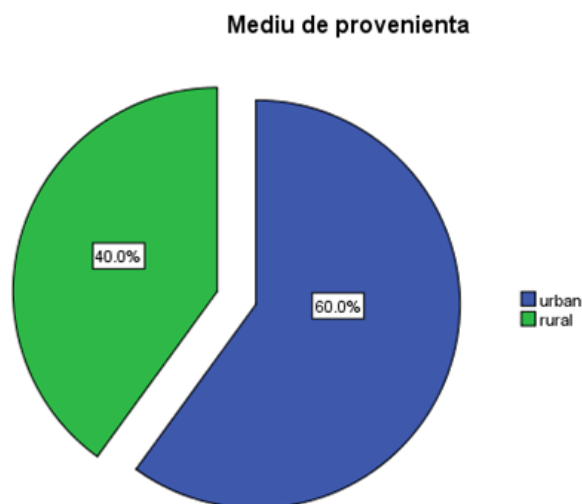
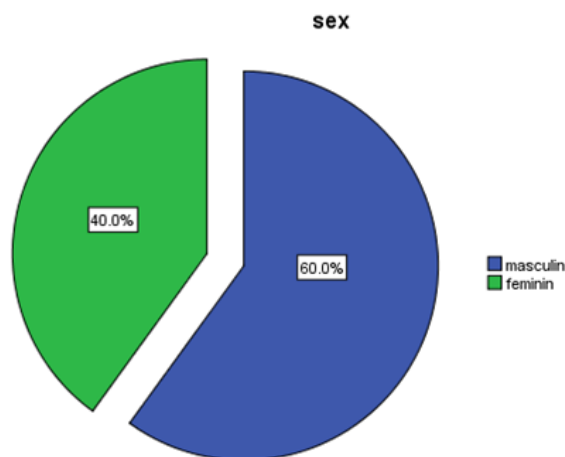
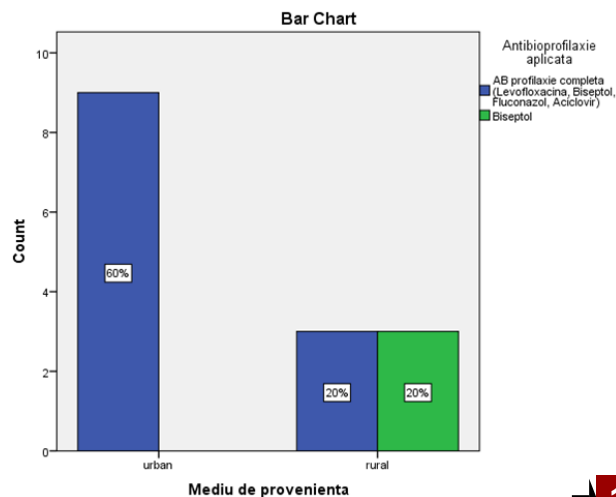


Figura 2. Distribuția pacienților în funcție de sex



Mediul de proveniență s-a asociat semnificativ statistic cu antibioprofilaxia aplicată, $p = 0,044$, $df = 1$ (mediul urban a primit mai frecvent antibioprofilaxie completă).

Figura 3. Distribuția pacienților în funcție de antibioprofilaxia aplicată și mediul de proveniență



2. Analiza pacienților în funcție de tipul de diagnosticul onco-hematologic

Figura 4. Distribuția pacienților în funcție de diagnostic

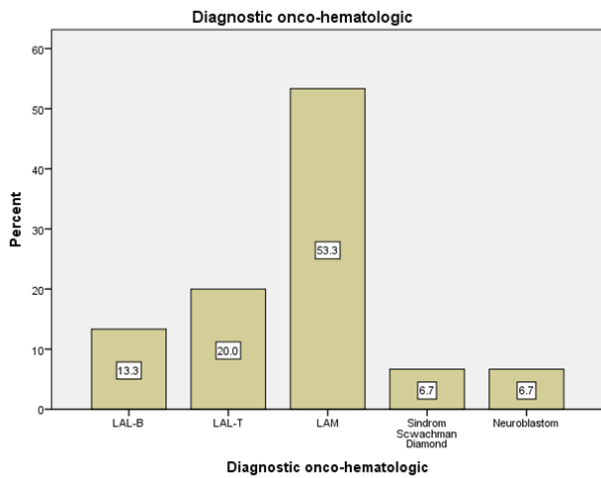
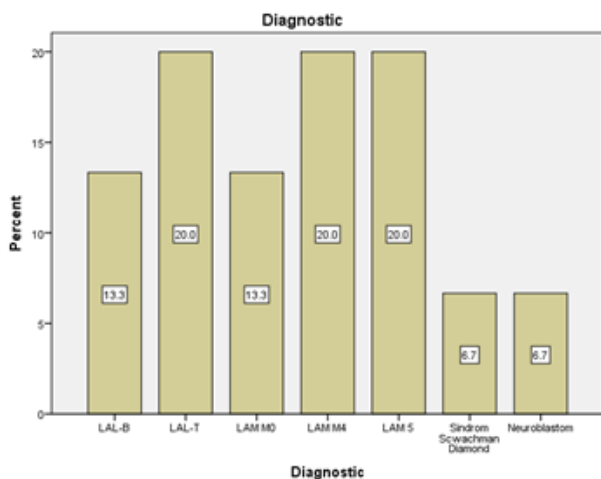
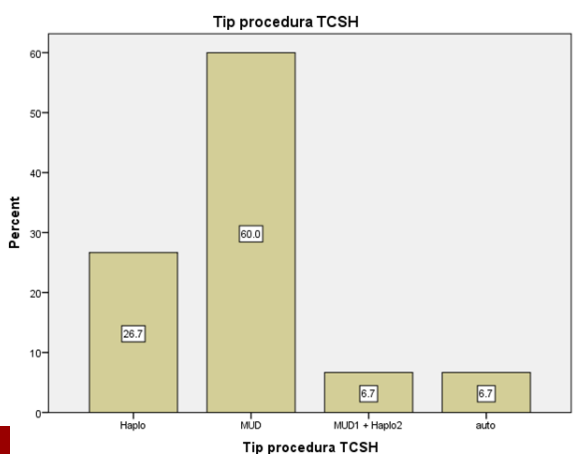


Figura 5. Distribuția pacienților în funcție de tipul morfologic de leucemie



3. Analiza pacienților în funcție de tipul de procedură de TCSH

Figura 6. Distribuția pacienților în funcție de tipul de TCSH

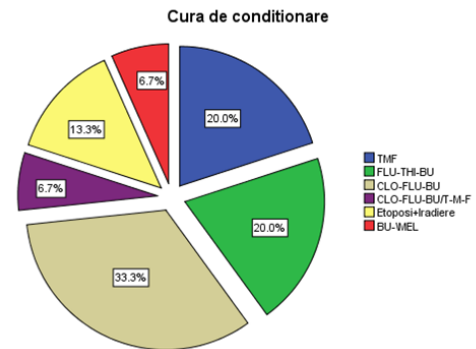


4.

Analiza profilului terapeutic pretransplant de celule stem hematopoietice

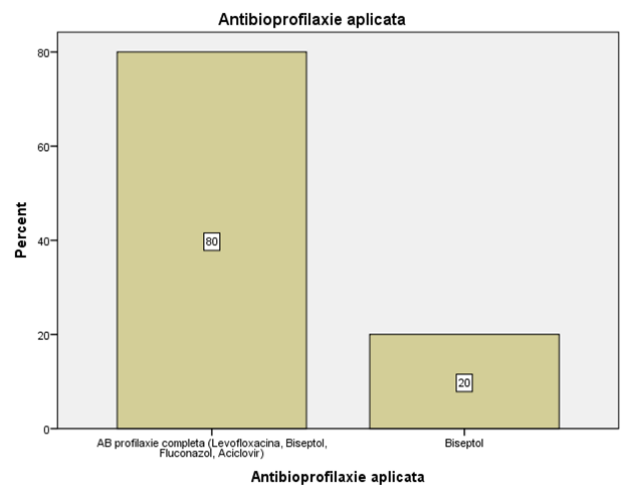
Regim de condiționare aplicat

Figura 7. Distribuția pacienților în funcție de cura de condiționare preTCSH



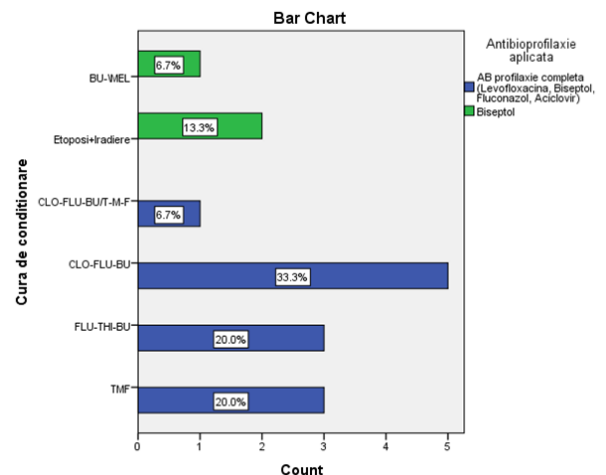
Profilaxie antibiotică și antimicotică administrată subiecților

Figura 8. Distribuția pacienților în funcție de profilaxia antibiotică



Intensitatea curei de condiționare s-a asociat semnificativ statistic cu antibioprofilaxia aplicată, $p = 0,010$, $df = 5$.

Figura 9. Distribuția pacienților în funcție de cura de condiționare și profilaxia antibiotică aplicată



5. Identificarea portajelor cu bacterii multidrog rezistente (BMDR)

Tabel 1. Rezultate portaj

| | Pozitiv | | Negativ | |
|---------|---------|------|---------|------|
| | Nr. | % | Nr. | % |
| Proba 1 | 4 | 26,7 | 11 | 73,3 |
| Proba 2 | 4 | 26,7 | 11 | 73,3 |
| Proba 3 | 4 | 26,7 | 11 | 73,3 |
| Proba 4 | 2 | 13,3 | 13 | 86,7 |

a) Înaintea aplicării tratamentului de condiționare (Proba 1)

Figura 10. Distribuția pacienților în funcție de portajul bacterian – Proba 1

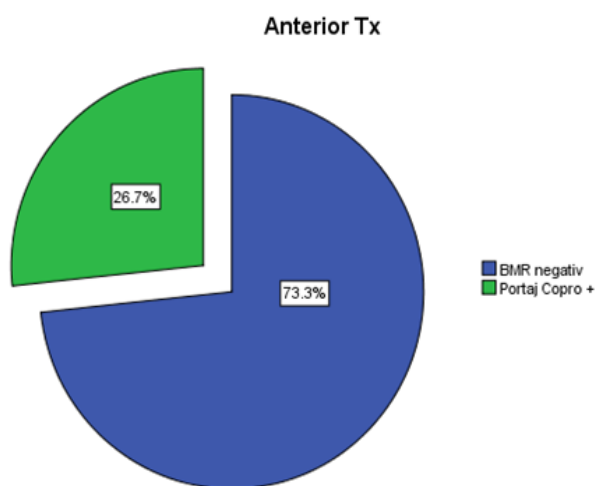
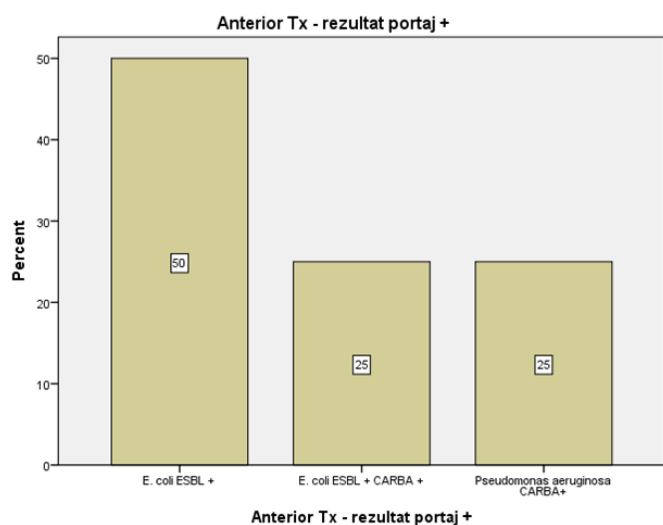
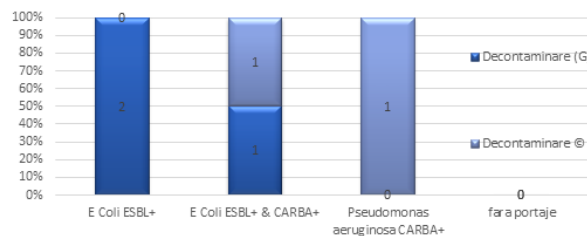


Figura 11. Identificarea portajelor bacteriene – Proba 1



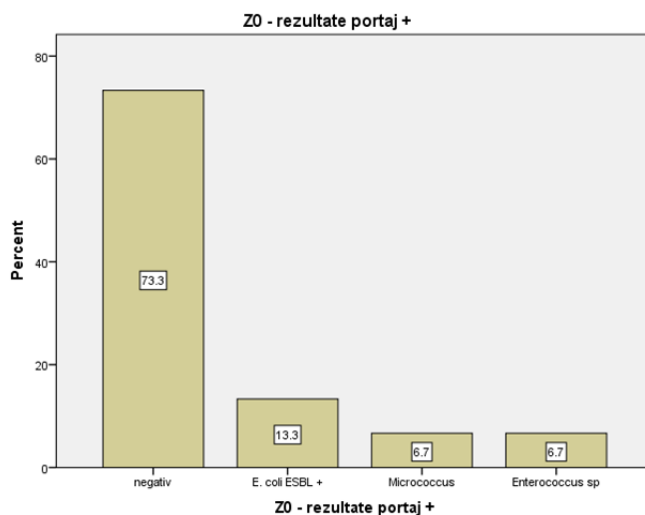
b) Decontaminarea digestivă în funcție de portaj

Figura 12. Distribuția pacienților în funcție de portajul bacterian și decontaminarea aplicată



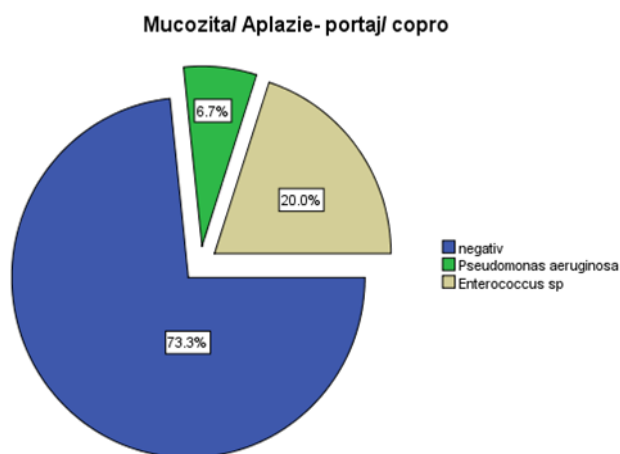
c) Evaluare după decontaminare (Proba 2)

Figura 13. Distribuția pacienților în funcție de portajul bacterian – Proba 2



d) Portaje în momentul prezenței complicațiilor (mucozită) (Proba 3)

Figura 14. Distribuția pacienților în funcție de portajul bacterian – Proba 3



6. Evaluarea impactului portajelor asupra complicațiilor acute și cronice (Proba 4)

Figura 15. Distribuția pacienților în funcție de hemoculturile pozitive

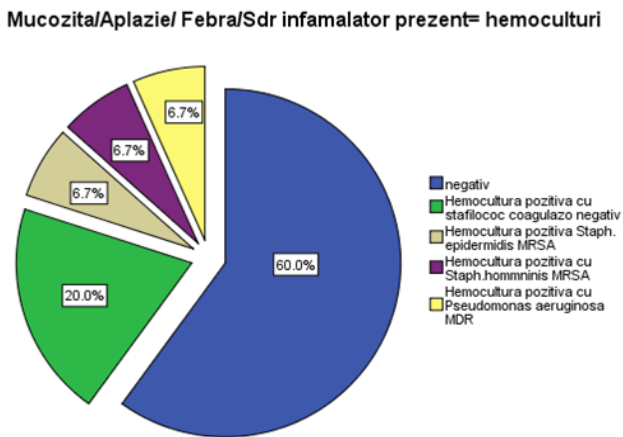
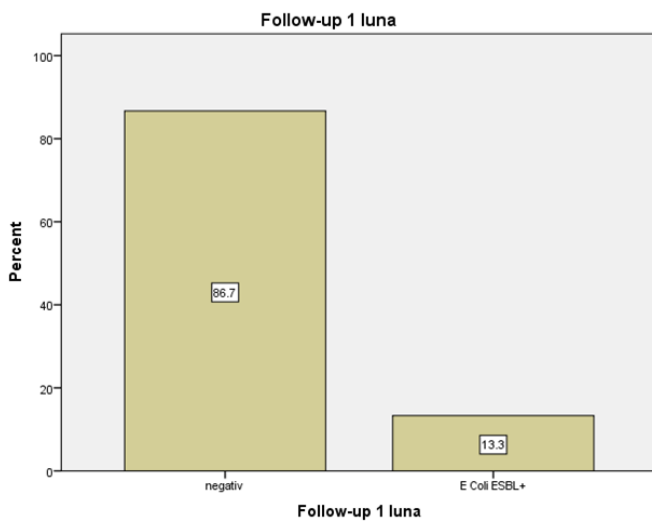
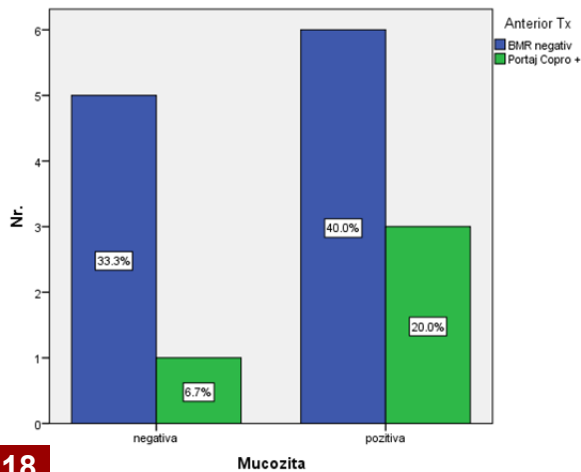


Figura 16. Distribuția pacienților în funcție de portajul bacterian – Proba 4



Figurile 17-18. Evoluția subiecților cu portaje identificate in proba 1 și 2 și apariția complicațiilor acute



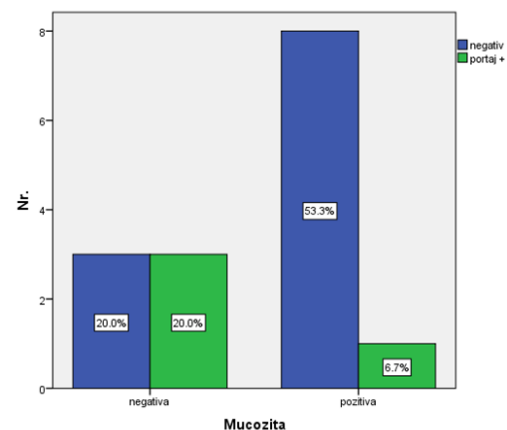
DISCUȚII

Scopul principal al acestui studiu a reprezentat proiectul postdoctoral cu tema „Analiza microbiomului intestinal la pacientul imunodeprimat cu diagnostic oncohematologic ce a efectuat procedura de transplant de celule stem hematopoietice”. Analiza microbiotei prin NGS (next generation sequencing) este o abordare de actualitate cu impact favorabil în adaptarea și individualizarea tratamentului la pacientul oncologic, dar cu implicații crescute ale resurselor umane și financiare. Aparatul de secvențiere și kit-ul de analiză fiind costisitoare și, la acest moment, fiind o analiză nerambursată de stat au condus la întârzierea recoltării primelor probe de evaluare a microbiomului prin NGS, astfel că prima probă s-a efectuat în iunie 2023. Momentan, s-au recoltat și sunt în analiză probele a trei pacienți din lotul analizat, acestea urmând să reprezinte baza științifică a următoarelor lucrări.

Lucrarea prezentă descrie un studiu analitic, observațional, de cohortă, prospectiv, având ca scop identificarea portajelor bacteriene, disbioza pacientului oncologic, cu impact major asupra complicațiilor locale și sistemice.

Lotul a cuprins 15 pacienți ce au efectuat procedura de TCSH în perioada selectată, primele șase luni ale anului 2023, ce au îndeplinit criteriile selectate. Numărul aparent scăzut de pacienți incluși în studiul prezent este cu impact deoarece clinica Pediatrie din Institutul Clinic Fundeni are cea mai mare adresabilitate în domeniu din țară, având numărul cel mai crescut de proceduri pediatrice de TCSH din România, aproximativ 30 pe an.

Analiza demografică a lotului a arătat predominanța pacienților de sex masculin 9/15, proveniți din mediul urban 9/15, ceea ce este similar cu datele din literatură [12,13]. Este cunoscută incidența crescută a cancerului pediatric la sexul masculin și influența mediului de proveniență asupra microbiotei intestinale. Dintre factori, menționăm: tipul alimentației (factorii pozitivi: consumul crescut de fructe și legume proaspete, proteine de origine animală din sursă sigură și de bună calitate, consum scăzut de alimente tip fast-food etc.), sursă de apă potabilă (omologată sau certificată) etc. [14-17]. Mediul de proveniență, gradul de educație al părinților ce influențează alimentația copiilor, aportul de pre și probiotice și de suplimente alimentare (omega, vitamina D, zinc etc.) reprezintă doar câțiva dintre factorii cu influență asupra microbiomului intestinal [17]. Modificările calitative și cantitative ale



florei saprofite de la nivelul tractului digestiv stau la baza disbiozelor, a colonizărilor, sursă a complicațiilor acute sau cronice. În studiul prezent, mediul de proveniență s-a asociat semnificativ statistic cu antibioprolaxia aplicată, $p = .044$, iar pacienții din mediul urban au primit mai frecvent antibioprolaxie completă comparativ cu cei din mediul rural.

În acest studiu, a predominat diagnosticul de leucemie acută mieloblastică (LAM) 8/15 cazuri – 2/8 LAM-M0; 3/8 LAM-M5; 3/8 LAM-M4 –, urmat de leucemie acută limfoblastică (LAL) 5/15 cazuri – 3/5 LAL cu celulă T și 2/5 LAL cu celulă B – și 2/15 cazuri alte diagnostice (1/2 neuroblastom și 1/2 sindrom Shwachman-Diamond). Distribuția pe tip de diagnostic respectă indicația de TCSH recomandată de ghidurile internaționale. Deși este o afecțiune mai frecventă comparativ cu LAM la pacienții pediatrici, în cazul LAL, indicația de TCSH este mai rară (forme cu răspuns nefavorabil la tratamentul standard, refractare, sau cu modificări genetice cu risc crescut etc.) comparativ cu pacienții pediatrici cu LAM la care indicația de TCSH se recomandă, în majoritatea cazurilor, în prima remisiune, ceea ce justifică numărul mai mare de proceduri de TCSH la copii cu diagnostic de LAM din studiul nostru [18].

Cura de condiționare aplicată înainte de TCSH variază în funcție de diagnostic și de tipul de procedură [19]. În lotul studiat, 10/15 pacienți au efectuat aloTCSH: 9/10 MUD (matched unrelated donor) și 1/10 MSD (match sibling donor), 3/15 pacienți au făcut haploTCSH și 1/10 autoTCSH. Curele de condiționare aferente au inclus regimuri de chimioterapie astfel: 6/15 Clo-Flu-Bu, 4/15 Flu-Tio-Bu, 3/15 T-M-F, 2/15 Etoposid_Iradiere. Datele sunt în concordanță cu recomandările actuale EBMT [19]. Regimurile chimioterapice (regimuri mieloablative sau de intensitate redusă), alături de terapia complexă administrată pacientului oncologic (antibioprolaxie, imunosupresie, cortizon, inhibitori de pompă de protoni etc.), au impact sever asupra florei digestive, cu selectarea grupelor taxonomice bacteriene antibio rezistente [20-22]. De asemenea, fiind plurispitalizați, pacienții pediatrici oncologici sunt supuși unui risc crescut de contaminare cu bacterii rezistente, care, în condiții de imunodepresie, devin sursă de infecție digestivă, generând complicații severe, independente de modificările florei deja existente.

Toți subiecții incluși în lotul selectat sunt pacienți pediatrici cu afecțiuni onco-hematologice ce au presupus spitalizări multiple, chimioterapie complexă, de lungă durată, terapie antibiotică, antimicotică și antivirală profilactică și curativă, anterior internării în departamentul de TCSH, ceea ce presupune deja o modificare a florei patogene de la nivelul întregului tub digestiv independentă de tratamentul complex asociat procedurii de transplant TCSH [19].

Tratamentul antibiotic profilactic aplicat subiecților incluși în studiu este în consens cu recomandările proto-coalelor internaționale și cu literatura de specialitate [20-23].

Dintre portajele identificate prin screening bacterian (tampon rectal), menționăm următoarele: *E. coli* ESBL+ 6/15; *E. coli* ESBL+ și CARBA+ 2/15; *Enterococcus* 2/15, *Micrococcus* 1/15 și *Pseudomonas* 2/15. Subiecții au avut coproculturi negative pe parcursul studiului. Aceste bacte-

rii ESBL+ (extended spectrum beta-lactamase) și/sau CARBA+ sunt bacterii Gram-negative, ce se regăsesc în mod normal în flora intestinală, enterobacterii capabile să producă enzime ce hidrolizează și inactivează antibioticele din categoria penicinelor, cefalosporinelor și/sau carbapenemelor. Enterobacteriaceele producătoare de beta-lactamaze sunt microorganismele cel mai frecvente identificate în disbiozele pacienților oncologici, incidența lor fiind în continuă creștere [24]. Abordarea terapeutică de decontaminare se impune în situațiile de imunodepresie pentru prevenirea translocării bacteriene, a bacteriemiei secundare cu bacterii multidrog rezistente (BMDR), pentru scăderea riscului de infecție acută locală / sistemică (sepsis) [20-23].

Prima probă pentru identificarea portajelor, cea de la internare, s-a efectuat înainte de începerea curei de condiționare. Majoritatea pacienților, 11/15 subiecți, aveau screening-ul negativ pentru identificarea portajelor. La 2/15 s-a identificat *E. coli* ESBL+, la 1/15 *E. coli* ESBL+ și CARBA+ și 1/15 a prezentat portaj cu *Pseudomonas aeruginosa* CARBA+. S-a aplicat decontaminarea digestivă timp de 7 zile, conform procedurii interne cu Gentamicină și Colistin oral și s-a observat negativarea portajelor: 1/15 *E. coli* ESBL+; 1/15 *E. coli* ESBL+ și CARBA+; inclusiv cel cu *Pseudomonas* s-a negativat. Excepție face subiectul cu *E. coli* ESBL+, care s-a menținut pozitiv în ciuda administrării tratamentului de decontaminare digestivă, ceea ce susține mecanismele rezistenței interne microbiene individualizate [25]. Acestea sunt multiple și complexe și stau la baza formării habitatului ideal pentru creștere bacteriană aberantă sub presiunea antibioticelor, imunosupresiei, inhibitorilor de pompă de protoni cu generarea unui microbiom alterat [26]. Este de remarcat identificarea portajului cu Piocianic la un pacient sever imunodeprimat, portaj ce reprezintă sursă cu risc crescut de infecție [27].

Portajele identificate în cadrul primului screening fac parte din grupa de organisme ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter species*), bacterii multidrog rezistente (BMDR), responsabile de infecții severe la pacienții critici [28]. În acest caz, se impun aplicarea tratamentului de decontaminare și screening bacterian sistematizat mai ales la această categorie de pacienți [29-30].

La următoarea evaluare a portajelor, după terminarea curei de condiționare, în ziua TCSH, proba 2, s-au remarcat: negativarea portajelor anterior discutate (3/15), apariția de noi portaje la 2/15 subiecți. Aceștia erau negativi inițial, iar la această determinare s-au identificat portaje cu *Enterococcus* 3/15 și *E. coli* ESBL+ 1/15.

Discuție face subiectul cu portaj, în prima probă, pozitiv pentru *Pseudomonas aeruginosa* 1/15, după aplicarea decontaminării cu Colistin s-a negativat, dar a prezentat portaj cu *Micrococcus*. Acest microorganism prezent în flora intestinală normală este și el un coc Gram-pozitiv ce poate genera infecții locale și sistemice cu evoluție gravă mai ales la pacienții imunocompromiși, ceea ce demonstrează o disbioză particularizată a acestui pacient și impune tratament cu monitorizare și screening bacterian sistematizat [31].

La momentul în care pacienții prezentau mucozită orală severă, aplazie severă postchimioterapie, sindrom febril, sindrom inflamator, s-au repetat probele de identificare portaje și singurul portaj care s-a repositivat a fost cel cu *Pseudomonas aeruginosa* CARBA+.

Pacienților din lot li s-a recoltat și coprocultură în momentul apariției scaunului modificat. Aceasta a fost negativă la toți subiecții incluși în acest studiu.

Alte disbioze identificate sunt: *Enterococcus faecium* la 3/15 pacienți, 2/3 inițial negativi, 1/3 cu diosbioză cu *E. coli* ESBL+ încă de la început. Aceste portaje frecvente în cadrul grupului de pacienți selectați, copii sever imunodeprimați, impun decontaminare și screening sistematizat.

Toți pacienții la care s-au identificat portaje de screening și s-a efectuat decontaminare, în ciuda complicațiilor prezente (imunodepresie severă, aplazie postchimioterapie, mucozită grad III-IV, sepsis), au avut culturi negative pentru bacteriile identificate în portaje, excepție cel cu *Pseudomonas aeruginosa* CARBA+. Hemoculturile pozitive au fost majoritatea cu *Staphylococcus epidermidis* MRSA, infecții independente de sursa digestivă. Identificarea tulpinilor prin tampon rectal are rol pozitiv în prevenirea complicațiilor acute sistemice sau locale la pacientul pediatric ce efectuează TCSH, ipoteză susținută și verificată. Pacienții au avut coprocultură negativă.

Pacienta cu *Pseudomonas aeruginosa* CARBA+, bacterie rezistentă la carbapeneme, identificată în portajul bacterian, coprocultură negativă, sub tratament de decontaminare, inițial s-a negativat, dar în momentul aplaziei severe a evoluat și a produs infecție sistemică, sepsis cu piocianic. Această situație cu risc crescut la un pacient sever imunodeprimat (postchimioterapie – cură de condiționare mieleoblastivă aplicată pentru efectuarea procedurii de TCSH), plurispitalizat și tratat cu multiple antibiotice, impune tratament complex și intensiv (regim de antibioterapie cu antibiotice multiple conform antibiogramelor) și monitorizare strictă. Evoluția pacientului a fost favorabilă, ceea ce susține screening-ul, monitorizarea și intervenția terapeutică de decontaminare/tratare a pacienților din această categorie cu scopul scăderii morbidității și mortalității.

La ultima evaluare a portajelor bacteriene, efectuată la externare, la aproximativ o lună de la momentul internării în departamentul de TCSH, s-a observat reapariția disbiozei cu *E. coli* ESBL+ la un singur subiect cu portaj bacterian pozitiv *E. coli* ESBL, negativat după decontaminare, care s-a menținut negativ pe toată durata complicațiilor, dar cu reapariția înainte de externare. Așadar, identificarea tulpinilor prin tampon rectal la pacienții cu coprocultură negativă reprezintă un pas în identificarea grupărilor taxonomice individuale. Subiectul cu screening pozitiv pentru *E. coli* ESBL+ cvasiconstant, în ciuda decontaminării, susține această presupunere. Ipoteza secundară se poate verifica, dar impune analiza microbiomului intestinal prin NGS pentru identificarea grupelor taxonomice individualizate pentru fiecare pacient anterior aplicării terapiilor și evaluarea evoluției acestora sub tratamentul complex aplicat. Tulpinile de *E. coli* ESBL+ sunt tulpinile florei digestive, care, sub influența unor factori, devin condiționat patogene, bacterii multidrog rezistente (BMDR), și modifică biofilmul intestinal, antrenând alte disbioze secundare [24-25], pentru care se impune analiza microbiomului intestinal prin NGS.

Deși au prezentat complicații locale majoritatea subiecților (mucozită orală, gastrită, chiar GVHD intestinal), doar un pacient a prezentat infecție sistemică cu punct de plecare digestiv și toți au supraviețuit.

De menționat că procedura de autoTCSH impune tratament mai puțin intens comparativ cu aloTCSH, cură aplicată unui singur subiect din lot, iar acesta nu a prezentat portaje pozitive sau complicații, exceptând mucozita orală.

Toți pacienții incluși au primit pe parcursul internării regim alimentar echilibrat, oncologic, particularizat pe etape de vârstă, complet din punct de vedere principii alimentare: glucide cu conținut cât mai scăzut de zahăr, lipide predominant din surse vegetale și proteine de înaltă calitate (lactate, carne albă), cu alimente proaspete și pasteurizate. S-a încercat aplicarea unui regim alimentar cât mai uniform. Cerealele trebuie să fie cu spectru variat: făină integrală, ovăz, secară, hrișcă, quinoa. Fructele se consumă sub formă de compoturi sau în pandișpanuri sau peltele cu conținut minim de zahăr. Legumele trebuie găsite la abur, fierte, la cuptor. Este indicat consumul de carne albă și vită, bine preparată termic. Lactatele permise sunt reprezentate de cașcaval UHT, lapte UHT, miere pasteurizată și ouă de găină și prepeliță. Se recomandă un consum limitat de iaurt, deoarece conține microorganisme vii, iar la copilul imunodeprimat acesta poate contamina flora cu producerea unei infecții digestive. De asemenea, pacienților li se recomandă aport limitat al fructelor și legumelor crude, exceptând bananele și avocado. De menționat că au fost și abateri de la acest regim, ca urmare a mucozitei, modificării gustului și chiar a mirosului în contextul aplicării regimului chimioterapeutic, stării de greață și vărsăturilor în contextul chimioterapiei emetizante sau datorate apetitului capricios sau a complianței scăzute a aparținătorilor aflați sub influența unor situații cu impact psiho-emoțional puternic, propriul copil suferind de cancer. Pacienții au primit suplimente alimentare cu calciu, magneziu, vitamina D, omega, aminoacizi, vitamina C [32-35]. Aceste recomandări sunt în consens cu ghidurile și cu literatura internațională [36]. Ajustarea regimurilor oncologice individualizate necesită analiza microbiotei intestinale prin NGS.

Trebuie menționat, de asemenea, că un subiect din lotul studiat a efectuat două proceduri de TCSH pe parcursul studiului, aloTCSH cu eșec de grefare, ceea ce a condus la a doua procedură, cea de haploTCSH.

Dintre limitările studiului menționăm: imposibilitatea caracterizării florei digestive înaintea aplicării curei de condiționare preTCSH pentru cunoașterea profilului particular al subiecților (identificarea grupelor taxonomice), lipsa determinării markerilor de inflamație digestivă (calprotectină), imposibilitatea aplicării unui regim alimentar uniform, faptul că tratamentele aplicate sunt similare, dar nu identice și numărul scăzut de pacienți incluși. Principala limitare, lipsa analizei microbiotei intestinale prin NGS, este în curs de efectuare.

CONCLUZII

Identificarea portajelor la pacientul imunodeprimat și aplicarea decontaminării scad riscul complicațiilor

infecțioase, dar rafinarea terapiei prin modularea microbiomului intestinal individualizată per pacient impune analiza microbiotei intestinale prin NGS cu rol în scăderea morbidității și mortalității acestor pacienți.

Mulțumiri

Acest articol a fost publicat cu sprijinul acordat prin proiectul cu titlul „Net4SCIENCE: Rețea de cercetare doctorală și postdoctorală aplicativă în domeniile de specializare inteligentă Sănătate și Bioeconomie”, cod proiect POCU/993/6/13/154722.

Bibliografie

1. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, Reaman GH, Carroll WL. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012 May 10;30(14):1663-9.
2. Williams AM, Liu Q, Bhakta N, Krull KR, Hudson MM, Robison LL, Yasui Y. Rethinking Success in Pediatric Oncology: Beyond 5-Year Survival. *J Clin Oncol.* 2021 Jul 10;39(20):2227-2231.
3. Cancer Types. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types>.
4. Lindsay J, Kerridge I, Wilcox L, Tran S, O'Brien TA, Greenwood M, Chen SC, Kong DCM, Pergam SA, Liu C, Slavin MA. Infection-Related Mortality in Adults and Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: An Australian Registry Report. *Transplant Cell Ther.* 2021 Sep;27(9):798.e1-798.e10.
5. Willis DN, McGlynn MC, Reich PJ, Hayashi RJ. Mortality in pediatric oncology and stem cell transplant patients with bloodstream infections. *Front Oncol.* 2023 Jan 11;12:1063253.
6. Jungrungrueng T, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, Chiengthong K, Poparn H, Sosothikul D, Techavichit P. The Pattern of Microorganisms and Drug Susceptibility in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *J Pathog.* 2021 Mar 29;2021:6692827.
7. Dutta A, Flores R. Infection Prevention in Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Healthcare-Associated Infections in Children.* 2018 Jul 16:281-99.
8. Baffy G. Gut Microbiota and Cancer of the Host: Colliding Interests. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1219:93-107.
9. Kapandji N, Azoulay E, Zafrani L. Recent advances in neutropenic enterocolitis: Insights into the role of gut microbiota. *Blood Rev.* 2022 Jul;54:100944.
10. Liu M, Li M, Wu L, Song Q, Zhao D, Chen Z, Kang M, Xie Y. Extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli* septicemia among rectal carriers in the ICU. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97(38):e12445.
11. Al-Rashidi HE. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. *Saudi J Biol Sci.* 2022 Mar;29(3):1628-1643.
12. Williams LA, Richardson M, Kehm RD, McLaughlin CC, Mueller BA, Chow EJ, Spector LG. The association between sex and most childhood cancers is not mediated by birthweight. *Cancer Epidemiol.* 2018 Dec;57:7-12.
13. Roberts ME, Doogan NJ, Kurti AN, Redner R, Gaalema DE, Stanton CA, White TJ, Higgins ST. Rural tobacco use across the United States: How rural and urban areas differ, broken down by census regions and divisions. *Health Place.* 2016 May;39:153-9.
14. Bultman SJ. Interplay between diet, gut microbiota, epigenetic events, and colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res.* 2017 Jan;61(1):10.1002/mnfr.201500902.
15. Bezirtzoglou E, Stavropoulou E. Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora. *Anaerobe.* 2011 Dec;17(6):369-74.
16. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018 Jun 13;23(6):705-715.
17. Nagpal R, Wang S, Ahmadi S, et al. Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome. *Sci Rep.* 2018; 8(1):12649.
18. Gibson BES, Sauer MG, Amrolia P. Acute Myeloid Leukemia in Children. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al. (editors). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019.
19. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al. (editors). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019.
20. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, Dvorak CC, Villa Luna D, Dang H, Chen L, Green M, Nieder ML, Fisher B, Bailey LC, Wiernikowski J, Sung L; Children's Oncology Group. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Sep 11;320(10):995-1004.
21. Felsenstein S, Orgel E, Rushing T, Fu C, Hoffman JA. Clinical and microbiologic outcomes of quinolone prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Apr;34(4):e78-84.

Continuarea bibliografiei din pagina precedentă

22. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 20;35(18):2082-2094.
23. Corzo-León DE, Satlin MJ, Soave R, Shore TB, Schuetz AN, Jacobs SE, Walsh TJ. Epidemiology and outcomes of invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in the era of antifungal prophylaxis: a single-centre study with focus on emerging pathogens. *Mycoses*. 2015 Jun;58(6):325-36.
24. Kunishima H, Ishibashi N, Wada K, Oka K, Takahashi M, Yamasaki Y, Aoyagi T, Takemura H, Kitagawa M, Kaku M. The effect of gut microbiota and probiotic organisms on the properties of extended spectrum beta-lactamase producing and carbapenem resistant Enterobacteriaceae including growth, beta-lactamase activity and gene transmissibility. *J Infect Chemother*. 2019 Nov;25(11):894-900.
25. Gales AC, Stone G, Sahn DF, Wise MG, Utt E. Incidence of ESBLs and carbapenemases among Enterobacterales and carbapenemases in *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected globally: results from ATLAS 2017-2019. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Jul 5;78(7):1606-1615.
26. Pachori P, Gothwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit: a critical review. *Genes Dis*. 2019 Apr 17;6(2):109-119.
27. Tilahun M, Gedefie A, Bisetegn H, et al. Emergence of High Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Carbapenemase Producing *Acinetobacter* Species and *Pseudomonas aeruginosa* Among Hospitalized Patients at Dessie Comprehensive Specialized Hospital, North-East Ethiopia. *Infect Drug Resist*. 2022 Mär 8;15:895-911.
28. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48(1):1-12.
29. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Jul 4;7:79.
30. Heidenreich D, Kreil S, Nolte F, Hofmann WK, Miethke T, Klein SA. Multidrug-resistant organisms in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2017 May;98(5):485-492.
31. Zhu M, Zhu Q, Yang Z, Liang Z. Clinical Characteristics of Patients with *Micrococcus luteus* Bloodstream Infection in a Chinese Tertiary-Care Hospital. *Pol J Microbiol*. 2021 Sep;70(3):321-326.
32. Olson KC, Kulling PM, Olson TL, Tan SF, Rainbow RJ, Feith DJ, Loughran TP Jr. Vitamin D decreases STAT phosphorylation and inflammatory cytokine output in T-LGL leukemia. *Cancer Biol Ther*. 2017 May 4;18(5):290-303.
33. Studzinski GP, Harrison JS, Wang X, Sarkar S, Kalia V, Danilenko M. Vitamin D Control of Hematopoietic Cell Differentiation and Leukemia. *J Cell Biochem*. 2015 Aug;116(8):1500-12.
34. Elbarbary NS, Ismail EA, Farahat RK, El-Hamamsy M. ω -3 fatty acids as an adjuvant therapy ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A randomized placebo-controlled study. *Nutrition*. 2016 Jan;32(1):41-7.
35. Laumann RD, Iversen T, Frandsen TL, Mølgaard C, Stark KD, Schmiegelow K, Lauritzen L. Whole blood long-chain n-3 fatty acids as a measure of fish oil compliance in children with acute lymphoblastic leukemia: a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2022 Feb;177:102401.
36. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000 Jun;34(3):137-68.